

就任講演

骨格のかたちの形成・破綻と修復

木村友厚

富山医科薬科大学医学部医学科整形外科科学教室

はじめに

骨や軟骨といった少々“硬い”組織は、単なる力学的支持性のみを担っている静的な構造物のように思われるかも知れない。しかし骨軟骨を中心とするからだの支持体としての骨格は、豊富な細胞外基質(ECM)を有する高度に分化した結合組織である。しかもそれは一般に考えられるよりずっとダイナミックな組織である。近年この骨格の形成にかかわる様々な相が分子や遺伝子のレベルで急速に明らかになってきた。その異常の結果として発症する骨系統疾患などの病態も次第にはっきりとしてきている。さらにそこから得られた知見に基づいて、骨軟骨の分子や細胞レベルでの治療や修復、あるいは組織再生を促す外科的治療へ、といった展開がなされようとしている。

骨軟骨の形成とその異常

骨格形成の基本は未分化な間葉系細胞から間充織凝集を経て形成される軟骨である。その軟骨原基の大部分は血管の進入とともに骨へと置換されながら将来の骨格プランを決定する。一方、頭蓋などでは軟骨を経ずに直接に骨形成が行われる。できあがった骨格は吸収と形成のバランス保ちながら、主要な支持組織としての役割を担うことになる。骨系統疾患では、これらの様々な過程のどこかに障害があり、そしてそれに関与する遺伝子の異常があるはずである。

骨系統疾患は骨格に変化を引き起こす遺伝子病であり、全骨格系に変化がおよぶ骨軟骨異形成症と、特定の骨のみが侵される異骨症が含まれる。整形外

科はこのような骨系統疾患を古くから扱ってきたが、その原因や病態が十分に明らかであったとは言い難い。そのような中で1990年代はまさに骨系統疾患の原因遺伝子探求と発見の年代であった^{1, 2)}。原因遺伝子の中には全く予測さえできなかったものもあったが、遺伝子の解析はX線像や形態解析などの臨床研究とも新たに結びつきながら、骨格形成の種々の局面を解き明かしてきた。

コラーゲンと骨軟骨

コラーゲンはわれわれの体に最も多量に存在するタンパク質であるが、骨系統疾患の代表である骨形成不全症が、I型コラーゲンの異常に由来することが確実に明らかになったのは1983年のことである³⁾。これは骨系統疾患の原因を論じる上で、画期的なことであった。さらに1989年には軟骨ECMの主要成分であるII型コラーゲン遺伝子変異が先天性脊椎骨端異形成症で見い出されている³⁾。その後のコラーゲン遺伝子変異の発見は枚挙に暇がなく、骨軟骨異形成症に限っても、種々の病型におけるII型コラーゲン遺伝子変異、またIX型コラーゲン、X型コラーゲン、あるいはXI型コラーゲン遺伝子の変異が明らかにされている^{1, 2, 4)}。さらに重要なことは、このような種々のコラーゲン遺伝子の変異が、骨系統疾患のような比較的稀な疾患のみならず、実は骨粗鬆症や変形性関節症のようなもっと一般的な疾患発症の危険因子としても関与していることが次第に明白になってきたことである。

種々の骨格異常疾患

軟骨や骨の分化過程である骨格形成には、種々の

成長因子と受容体,あるいは転写因子などの働きが複雑に関与している。従ってこれらの遺伝子の変異も,何らかの骨系統疾患の原因となることが容易に推測できる。実際に多くの原因遺伝子がポジショナルクローニングと候補遺伝子アプローチによって明らかにされてきた。例えば四肢短縮型小人症の代表疾患である軟骨無形成症が,成長因子受容体の一つである fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) 遺伝子の点突然変異であることが同定されたのは記憶に新しい⁵⁾。その後の機能解析から,本来 FGFR3 は軟骨細胞の分化増殖を抑制的に調節し,これが変異により常時活性化されるようになった結果,骨格の低形成がおこるといったメカニズムが明らかになった。同様に PTH/PTHrP 受容体の遺伝子異常が Jansen 型骨幹端異形成症で,また他の FGFR ファミリーの遺伝子異常が,異骨症である頭蓋縫合早期癒合症において見い出されている。一方,成長因子が原因となるものについては, cartilage-derived morphogenetic protein (CDMP1) 遺伝子の異常が Hunter-Thompson 型遠位中間肢異形成症, Grebe 軟骨異形成症,さらに異骨症である C 型短指症でも見い出されたのが記憶に新しい^{1, 6)}。さらにここ数年,骨系統疾患の原因遺伝子として注目されるのが転写因子である。中でも形態形成にかかわるホメオボックス遺伝子の一つである HOXD13 遺伝子異常が II 型多合指症で,次いで HOXA13 遺伝子の異常が手・足・性器症候群で報告された^{7, 8)}。また SOX9 は軟骨分化に必須と考えられる転写因子であるが,その変異が屈曲肢異形成症で報告されている。また骨との関係では, Runt ドメインを持つ転写因子である CBFA1 の変異が鎖骨頭蓋異形成症の原因であることが明らかになり,さらにこの因子が骨芽細胞分化の中心因子であることが発見されたことは画期的であった⁹⁾。その他にもまさに百花繚乱のごとく骨軟骨代謝に関わる種々の分子の遺伝子異常が明らかになって来ている。

組織の修復に向けて

近年の骨軟骨の異常の解明やその治療には我々も勢力的に取り組んできたが,このような骨系統疾患

における変異遺伝子の発見や解析は,遺伝子操作動物や in vitro の解析結果とも相まって,骨軟骨の形成という整形外科の基本的命題の一つを解き明かしつつある¹⁰⁻²⁰⁾。骨軟骨の形成過程の理解は,実は骨軟骨の再生や修復と表裏をなしている。整形外科領域の疾患は,例えば骨折の治療一つをとってみても,軟骨・骨を含めた組織再生という過程なしではありえない。我々の行っている治療の多くは,この骨軟骨形成のバイオロジーの上に成り立っているわけである。また骨系統疾患のような疾患に対しても,例えば脚延長といった外科的な手段を用いることがあるが,これも軟骨・骨の分化過程の再形成とリモデリングを利用しているわけである²¹⁾。一方で比較的再生しやすい骨という組織に対して,現在では増殖因子などを用いた新たな生物学的な修復促進法の臨床応用が開始されつつある。他方では,より再生困難な軟骨組織に対しても²²⁾,様々な骨軟骨病態の解明の中から得られた知見が,少しずつではあるが応用されつつある。骨と軟骨形成の理解が,広い領域の整形外科疾患の診断治療に有機的に結合する時期が到来している。

文 献

- 1) Mundlos S. and Olsen B.R.: Heritable diseases of the skeleton. Part I: Molecular insights into skeletal development-transcription factors and signaling pathways. *FASEB J.* 11 : 125-132, 1997.
- 2) Mundlos S. and Olsen B.R.: Heritable diseases of the skeleton. Part II: Molecular insights into skeletal development-matrix components and their homeostasis. *FASEB J.* 11 : 227-233, 1997.
- 3) Lee B. Vissing H., Ramirez F., et al.: Identification of the molecular defect in a family with spondyloepiphyseal dysplasia. *Science* 244 : 978-980, 1989.
- 4) Muragaki Y., Mariman E.C.M., Sylvia E.C., et al.: A mutation in the gene encoding the $\alpha 2$ chain of the fibril-associated collagen IX, COL9A2, causes

- multiple epiphyseal dysplasia (EDM2). *Nature Genet.* 12 : 103–105, 1996.
- 5) Shiang R., Thompson L.M., Zhu Y.-Z., et al.: Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 78 : 335–342, 1994.
 - 6) Thomas J.T., Lin K., Nandedkar M., et al.: A human chondrodysplasia due to a mutation in a TGF- β superfamily member. *Nature Genet.* 12 : 315–317, 1996.
 - 7) Muragaki Y., Mundlos S., Upton J. and Olsen B.R.: Altered growth and branching pattern in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13. *Science* 272 : 548–551, 1996.
 - 8) Mortlock D.P. and Innis J.W.: Mutation of HOXA 13 in hand-foot-genital syndrome. *Nature Genet.* 15 : 179–180, 1997.
 - 9) Komori T., Yagi H., Nomura S., et al.: Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblast. *Cell* 89 : 755–764, 1997.
 - 10) Nakata K., Ono K., Kimura T., et al.: Osteoarthritis associated with mild chondrodysplasia in transgenic mice expressing $\alpha 1$ (IX) collagen chains with a central deletion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 : 2870–2874, 1993.
 - 11) Kimura T., Nakata K., Tsumaki N., et al.: Altered chondrocyte gene expression in articular cartilage matrix components and susceptibility to cartilage destruction. In: *Cell Mechanics and Cellular Engineering* (Mow V.C., Guilak F., Tran-Son-Tay R., Hochmuth R.M. eds.): 445–456. Springer-Verlag, New York, 1994.
 - 12) Tsumaki N. and Kimura T.: Differential expression of an acidic domain in the amino-terminal propeptide of mouse pro- $\alpha 2$ (XI) collagen by complex alternative splicing. *J. Biol. Chem.* 270 : 2372–2378, 1995.
 - 13) Tsumaki N., Kimura T., Matsui Y., et al.: Separable cis-regulatory elements that contribute to tissue- and site-specific $\alpha 2$ (XI) collagen gene expression in the embryonic mouse cartilage. *J. Cell Biol.* 134 : 1573–1582, 1996.
 - 14) Kimura T., Nakata K., Tsumaki N., et al.: Progressive degeneration of articular cartilage and intervertebral discs in transgenic mice bearing a type IX collagen mutation. *Int. Orthop.* 20 : 177–181, 1996.
 - 15) Matsui Y., Kimura T., Tsumaki N., et al.: A recurrent 1992delCT mutation of the type X collagen gene in a Japanese patient with Schmid metaphyseal chondrodysplasia, *Jpn. J. Human Genet.* 41 : 339–342, 1996.
 - 16) Matsui Y., Kimura K., Tsumaki N., et al.: A common FGFR3 mutation functions as a diagnostic marker for achondroplasia-group disorders in the Japanese population. *J. Orthop. Sci.* 1 : 130–135, 1996.
 - 17) Tsumaki N., Kimura T., Tanaka K., et al.: Modular arrangement of cartilage- and neural tissue-specific cis-elements in the mouse $\alpha 2$ (XI) collagen promoter. *J. Biol. Chem.* 273 : 22861–22864, 1998.
 - 18) Kimura T.: Cartilage collagens and degenerative diseases of the joints and spine. In: *Extracellular Matrix-Cell Interaction* (Ninomiya Y., Olsen B.R., Ooyama T. eds) 323–337. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1998.
 - 19) Kimura T. and Doi T.: Genetic susceptibility to intervertebral disc degeneration in transgenic mice. In: *Cervical Spondylosis and Similar Disorders* (Ono K., Dvorak J., Dunn E. eds.) 77–88,

- World Scientific Publishing Co, Singapore, 1998.
- 20) Matsui Y., Yasui N., Kimura T., et al.: Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. J.Bone Joint Surg. 80-B : 1052–1056, 1998.
- 21) Yasui N., Sato N., Ochi T., et al.: Three modes of ossification during distraction osteogenesis in the rat. J. Bone Joint Surg. 79-B : 824–830, 1997.
- 22) Wakitani S., Imoto K., Kimura T., et al.: Hepatocyte growth factor facilitates cartilage repair: full thickness articular cartilage defect studied in rabbit knees. Acta Orthop. Scand. 68 : 474–480, 1997.